

Síndrome da anovulação crônica hiperandrogênica e transtornos psíquicos

Hyperandrogenic chronic anovulation and psychologic disturbances

JOSÉ ARNALDO S. FERREIRA¹
CÉSAR EDUARDO FERNANDES²
LUCIA HELENA DE AZEVEDO¹
SÉRGIO PEIXOTO³

Resumo

Os autores fazem uma revisão da síndrome dos ovários policísticos (SOP) com relação aos seus aspectos etiopatogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos, dando ênfase aos transtornos de ordem psíquica que frequentemente acompanham esse distúrbio. Tecem considerações sobre a importância não só de um efetivo tratamento médico, mas também de uma abordagem e um apoio psicológico, no sentido de melhorar ainda mais o bem-estar e a qualidade de vida dessas mulheres.

Palavras-chave: Anovulação crônica hiperandrogênica, síndrome dos ovários policísticos, transtornos psíquicos.

Abstract

The authors have reviewed the main aspects of the polycystic ovary syndrome (PCOS) with respect to its etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic features, highlighting the psychological distresses that frequently arise in the syndrome. They also make considerations on the importance of an effective clinical treatment as well as on the approaches and psychological support, aiming to improve women's well-being and quality of life.

Key-words: Hyperandrogenic chronic anovulation, polycystic ovary syndrome, psychologic distress

Introdução

O interesse pela síndrome da anovulação crônica hiperandrogênica, também conhecida como síndrome dos ovários policísticos (SOP), tem sido crescente, princi-

palmente após a constatação de que envolve muito mais do que o sistema reprodutivo.

Essa síndrome, também denominada de Stein e Leventhal em virtude da publicação desses autores na década de 1930 (Stein e Leventhal, 1935), é atualmente

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

2 Professor livre-docente e chefe da Clínica Ginecológica da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

3 Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

Endereço para correspondência: Rua Cincinato Braga, 102 – 01333-010 – São Paulo/SP. Fone/Fax: (11) 3288-3800. E-mail: jasfer@terra.com.br

reconhecida como uma síndrome metabólica que inclui a hiperinsulinemia, a hiperlipidemia, o diabetes melito e, possivelmente, a doença cardiovascular (DCV), além das alterações já conhecidas, como hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial), problemas cosméticos (hirsutismo, acne), anovulação (infertilidade), obesidade, aspecto policístico dos ovários e risco aumentado para adenocarcinoma de endométrio (Lobo e Carmina, 2000; Norman, 2002a).

Manifestações clínicas como o hirsutismo, as alterações menstruais, a infertilidade e a obesidade afetam a auto-estima, trazendo como conseqüência insegurança, levando a importantes alterações psíquicas, como a ansiedade e a depressão.

Iremos tecer não somente considerações gerais a respeito da SOP, como também serão abordados os transtornos de ordem psíquica que acompanham essa síndrome, por se constituírem a razão maior desta publicação.

Etiologia e prevalência

Até hoje não se conhece um único fator que possa ser responsabilizado pela origem da SOP. Admite-se uma origem genética, provavelmente multigênica, modulada por fatores ambientais (Roldan *et al.*, 2004; Ehrmann, 2005).

Alguns pesquisadores sugerem que o problema seja de origem funcional ovariana (alterações genéticas na atividade de enzimas que participam da síntese de androgênios); outros se referem a alterações na função adrenal ou hipotalâmica. Nos dias atuais, uma explicação mais amplamente aceita é que a origem seja metabólica, em conseqüência da resistência à ação da insulina. Pelo fato de o quadro clínico ser muito heterogêneo, cada vez mais os estudiosos acreditam que a SOP não seja causada por um único distúrbio, mas, sim, pelo espectro de várias desordens.

Uma série de publicações tem sugerido prevalência de 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, segundo os critérios diagnósticos do National Institute of Health (NIH) (Knochenhauer *et al.*, 1998).

Aspectos clínicos

Abordaremos neste tópico não só as manifestações clínicas que caracterizam a SOP, mas também os transtornos psíquicos que freqüentemente acompanham essa endocrinopatia.

Manifestações clínicas características da SOP

RELACIONADAS À OLIGOVULAÇÃO/ANOVULAÇÃO

As conseqüências são a infertilidade e as alterações menstruais. A infertilidade pode estar presente em 70% das mulheres afetadas, e entre aquelas inférteis, a SOP pode ser responsabilizada por 30% dos casos. As alterações menstruais podem ocorrer na freqüência de 70% das mulheres afetadas. As menstruações geralmente ocorrem com intervalos maiores do que 31 dias (espa-

niomenorréia/amenorréia), havendo estímulo isolado do estradiol sobre o endométrio sem oposição da progesterona, podendo surgir as hiperplasias endometriais. Quando ocorre a privação hormonal estrogênica, as menstruações são mais duradouras e de maior intensidade (hipermenorragias). A estimulação estrogênica isolada poderá levar a hiperplasias complexas atípicas, com aumento do risco para adenocarcinoma endometrial (Richardson, 2003).

RELACIONADAS AO HIPERANDROGENISMO

Existe um amplo espectro de manifestações, que variam de acne, oleosidade e hirsutismo até alterações andróides do hábito corporal, como a diminuição do diâmetro do quadril, sendo influenciadas principalmente pela etnia. Mulheres asiáticas com SOP são raramente hirsutas, mas o achado é freqüente em mulheres negras (Carmina *et al.*, 1992). Sinais de virilização são incomuns e, quando presentes, denotam outras causas de hiperandrogenismo, como a hiperplasia adrenal ou os tumores funcionantes dos ovários ou adrenais (Azziz, 1994a).

RELACIONADAS AOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Em virtude da hiperplasia do compartimento teca-estromal, do acúmulo de folículos císticos na cortical dos ovários e do espessamento da cápsula ovariana, os ovários apresentam-se aumentados em volume, podendo ser palpados ao toque bimanual. Esses aspectos são confirmados pela ultra-sonografia ovariana, quando se apresentam com volume maior que 10 mL e com 12 ou mais folículos císticos em cada um e medindo de 2 a 9 mm de diâmetro (Balen *et al.*, 2003).

RELACIONADAS À OBESIDADE

Cerca de 65% das mulheres com SOP têm o índice de massa corporal (IMC) acima de 27. A distribuição de gordura é freqüentemente abdominal (visceral) e associada a anormalidades metabólicas (hipertensão, dislipidemia, resistência insulínica e intolerância à glicose). Como conseqüência, a circunferência abdominal está aumentada nesses casos (> 88 cm), assim como a relação cintura-quadril (> 0,85), parâmetros estes que estão associados a maior risco de DCV. A obesidade também pode facilitar anormalidades metabólicas, como resistência à insulina, o que pode ser observado pela redução desta e regularização dos ciclos menstruais após a perda de peso (Kiddy *et al.*, 1992).

RELACIONADAS À ACANTOSE (*ACANTHOSIS NIGRICANS*)

São manchas na pele de cor marrom-escura, aveludadas, salientes, em áreas de flexão do corpo, como nas axilas, na face lateral do pescoço, na ínguino-crural e também na vulva, estando fortemente associadas com a resistência insulínica e resultantes do estímulo desse hormônio na camada basal da epiderme. Quando encontradas com manifestações clínicas de hiperandrogenismo, como o hirsutismo, configuram a síndrome denominada HAIR-AN (Hyperandrogenism-Insulin Resistance-Acanthosis Nigricans), ocorrendo em 2% a 5% das mulheres

hirsutas. A maioria das mulheres com SOP (50% a 70%) são insulino-resistentes, mas esta é muito mais severa em mulheres com a síndrome HAIR-AN (Dunaif *et al.*, 1989; Azziz, 1994b).

RELACIONADAS À SÍNDROME METABÓLICA

Também referida como síndrome da resistência à insulina ou síndrome X, caracteriza-se por um conjunto de sinais clínicos associados à resistência insulínica. Os critérios diagnósticos são obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 88 cm), aumento da pressão arterial (≥ 130 mmHg x ≥ 85 mmHg), aumento dos triglicérides (≥ 150 mg/dL), diminuição do HDL-colesterol (< 50 mg/dL), alteração da glicemia de jejum (≥ 110 - 126 mg/dL) e/ou alteração do teste de tolerância oral à glicose de duas horas (140-199 mg/dL). Quando houver pelo menos três desses cinco critérios diagnósticos, a paciente será portadora da síndrome metabólica (Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). A sua prevalência em mulheres com SOP está na faixa de 43% a 46% e a resistência à insulina tem um papel importante na fisiopatologia desta (Apridonidze *et al.*, 2005). Em virtude de as alterações metabólicas presentes serem fatores de risco para diabetes melito e DCV, as mulheres com SOP têm risco aumentado, em longo prazo, para essas doenças (Dokras *et al.*, 2005).

Transtornos psíquicos da SOP

Muito difícil se torna diferenciar se os transtornos psíquicos das mulheres com SOP são conseqüentes a uma ação primária dos esteróides sexuais cronicamente aumentados (androgênios), atuando em nível cerebral e alterando a neurotransmissão, ou se ocorrem por um processo reacional às manifestações sintomáticas da doença, como hirsutismo, irregularidades menstruais, infertilidade e obesidade, havendo provavelmente a influência dos dois mecanismos.

Em relação aos efeitos primários cerebrais dos esteróides sexuais, pesquisadores têm admitido que os hormônios alteram a forma e/ou o número dos receptores de neurotransmissores, alterando a sensibilidade a condições endógenas e exógenas e provocando distúrbios na esfera do humor (Steiner, 1987). Níveis aumentados de androgênios têm sido relacionados a distúrbios de humor, tendo-se como exemplo as concentrações elevadas de Tl, que têm sido observadas em mulheres com TPM e depressão (Eriksson *et al.*, 1992; Baischer *et al.*, 1995).

Sabe-se que os androgênios têm ações diferentes, durante o desenvolvimento, sobre o cérebro e o comportamento, resultando em efeitos organizacionais e ativacionais que dependem da época da exposição aos androgênios. A exposição pré-natal ou pós-natal precoce, dependente da ação androgênica isolada e não da sua aromatização a estrogênios, afeta a organização estrutural do cérebro e altera de forma permanente a sua

morfologia e, conseqüentemente, as respostas comportamentais. Por outro lado, durante a puberdade os efeitos ativacionais da exposição androgênica (capacidade que homens e mulheres têm de responder às influências dos esteróides sexuais ao longo de sua vida, em função da exposição pré-natal ou pós-natal precoce) não mais alteram permanentemente a estrutura cerebral, embora possam produzir efeitos fisiológicos prolongados que irão influenciar o comportamento.

Pelo fato de os distúrbios afetivos serem mais prevalentes durante a vida reprodutiva da mulher do que em outras fases, tem sido preconizado que os desvios dos níveis de hormônios gonadais possam contribuir para as manifestações de estados disfuncionais do humor por meio de efeitos ativacionais no cérebro (Parry, 1989; Murray, 1991). Neste sentido, a SOP constitui um modelo clínico único para se investigar os efeitos ativacionais de níveis cronicamente elevados de androgênios sobre o humor. Iniciando-se na puberdade, essa síndrome fornece a oportunidade de estudar esses efeitos na mulher adulta e, portanto, separados dos efeitos organizacionais cerebrais.

Em um estudo recente e interessante, Weiner *et al.* (2004) compararam estados de humor negativo de mulheres com SOP com aqueles de mulheres normais e examinaram a relação existente entre humor negativo e androgênios. Após controlarem o IMC, uma vez que o sobrepeso e a obesidade são comuns nessa síndrome e poderiam influenciar o estado de humor, os autores analisaram a depressão, a raiva, a ansiedade e a agressividade entre os grupos, e os escores individuais foram comparados aos valores hormonais. Os resultados indicaram que o grupo de mulheres com SOP tinha mais depressão (aguda e de longa permanência), mesmo quando se considerou a variância relacionada à sintomatologia física (hirsutismo, acne, alterações menstruais e infertilidade). O mesmo ocorreu com os outros estados de humor (hostilidade, ansiedade aguda e de longa duração). Foi observada uma relação curvilínea entre a Tl e afeto negativo através dos grupos, e os escores mais elevados da escala de humor negativo estavam associados a níveis de Tl além do limite superior da normalidade (10-26 pg/mL), enquanto níveis menores de humor negativo correspondiam tanto a valores normais (< 10 pg/mL) como extremamente altos (> 26 pg/mL). A explicação foi a de que ocorreriam ajustes no número de receptores ou nos níveis de outros neurotransmissores (Buchanan *et al.*, 1992).

A metodologia utilizada neste estudo, com o controle para vários sintomas físicos (hirsutismo e acne, alterações menstruais, infertilidade) ou demográficos (idade, etnia), permitiu supor que a diferença no humor negativo, em diferentes níveis de Tl, não era devida às alterações sintomáticas da SOP, pois, se assim fosse, não se esperaria que a depressão variasse com intensidades clinicamente semelhantes de sintomas físicos (hirsutismo, por exemplo). Este tipo de estudo permite

separar o “efeito hormonal” do “impacto sintomático da SOP” sobre os transtornos psíquicos e os resultados são consistentes com um modelo de influência ativacional da testosterona sobre o comportamento feminino adulto.

A segunda possibilidade seria a de que os transtornos psíquicos da SOP são conseqüentes aos vários aspectos sintomáticos da síndrome, os quais causariam quantidade significativa de carga emocional a influenciar a identidade feminina e o comportamento das mulheres afetadas. Pelo fato de a SOP freqüentemente se manifestar numa faixa etária na qual encontrar um parceiro, ter atividade sexual e casar são muito importantes, suas implicações sintomáticas causariam profundos distúrbios emocionais, sendo os sintomas mais perturbadores comumente relatados o hirsutismo, as irregularidades menstruais e a infertilidade, os quais levariam as mulheres a expressarem menos feminilidade e sentimentos diferentes (Eggers e Kinchegast, 2001; Kitzinger e Willmott, 2002). Além do mais, os riscos em longo prazo da SOP (diabetes e DCV) poderiam também exercer um impacto negativo sobre o bem-estar psicossocial, estando a síndrome associada a sentimentos de frustração e ansiedade (Sills *et al.*, 2001).

Neste sentido, Sonino *et al.* (1993), por meio de avaliação psicométrica, já haviam relatado mais ansiedade, sintomas psicóticos e temores sociais em mulheres hirsutas, quando comparadas às controles. Sills *et al.* (2001) também haviam observado emoções negativas de frustração, ansiedade e tristeza em mulheres com SOP. Uma análise mais recente em meninas com SOP mostrou aumento, de três a quatro vezes, da preocupação a respeito da capacidade de engravidar (Trent *et al.*, 2003).

Estudo realizado por Eisenbruch *et al.* (2003) revelou o impacto sintomático da SOP sobre o bem-estar psicossocial e emocional. Os autores avaliaram os distúrbios psíquicos por meio da versão alemã da Symptom Checklist Revised (SCL-90-R), a qual quantifica as alterações psicológicas em vários domínios, como somatização, obsessivo-compulsivo, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, agressividade, fobia paranóide e psicoticismo (Schimitz *et al.*, 2000). Os resultados revelaram que mulheres com SOP tinham significativamente mais alterações obsessivo-compulsivas, sensibilidade interpessoal, depressão, agressividade e psicoticismo quando comparadas às controles. Interessante a ser ressaltado foi o fato de que quando se controlou a obesidade, levando-se em consideração o IMC, não houve diferenças entre os dois grupos. Os autores concluíram que as alterações sintomáticas da SOP parecem ter um efeito considerável em relação ao aparecimento das alterações psíquicas, comprometendo a qualidade de vida e merecendo mais atenção na prática médica e em pesquisa clínica.

Aspectos diagnósticos e terapêuticos

O diagnóstico da SOP é eminentemente clínico. Vários fatores contribuem para as dificuldades diagnósticas, não só pelo fato de os sintomas e sinais serem heterogêneos e variarem ao longo do tempo, mas também pela falta de uma definição precisa e uniforme.

Os critérios atuais para o seu diagnóstico foram estabelecidos numa reunião de consenso em Roterdã, na Holanda, em 2003, patrocinada pela European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) e pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM), em que ficou estabelecido que devem estar presentes pelo menos duas das três seguintes condições: espaiomenorréia ou amenorréia (conseqüentes à oligo ou anovulação); hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; ovários policísticos definidos pela ultra-sonografia (Revised 2003 Consensus, 2004).

Além desses critérios, devem ser excluídas outras condições médicas que possam causar anovulação crônica e excesso de androgênios, tais como a hiperplasia adrenal congênita, a hiperprolactinemia, os distúrbios da tireóide, a síndrome de Cushing e os tumores secretores de androgênios (Azziz e Zacur, 1989; Derksen *et al.*, 1994).

Quando o hiperandrogenismo não puder ser detectado clinicamente, pode-se lançar mão das dosagens laboratoriais de androgênios, mas, do ponto de vista prático, a preferência é pela determinação do índice de testosterona livre (ITL) aplicando-se a fórmula: $ITL = Ttx100/SHBG$ (Richardson, 2003).

Em virtude de a resistência insulínica e de a síndrome metabólica terem prevalência alta em mulheres com SOP (50% a 70% e 43% a 46%, respectivamente) e 30% delas apresentarem tolerância à glicose piorada, a verificação da resistência insulínica deve fazer parte da avaliação diagnóstica, principalmente em mulheres obesas, assim como também a análise do perfil lipídico, no sentido de poderem ser tomadas medidas preventivas gerais e medicamentosas para diminuir o risco de diabetes tipo II e da DCV que essas mulheres apresentam.

Para o diagnóstico da resistência à insulina, o meio mais prático e menos dispendioso é a verificação da relação glicemia (G) e da insulinemia (I) de jejum, a qual confirma a presença de resistência insulínica quando for menor que 4,5, tendo valores preditivos positivo e negativo em mulheres obesas de 87% e 97%, respectivamente (Legro *et al.*, 1998). A avaliação do perfil lipídico pode ser feita por meio das dosagens do colesterol total e frações (LDL-c e HDL-c) e dos triglicérides.

Outras avaliações laboratoriais, como a de LH e FSH, para determinação do aumento da relação LH–FSH e a dosagem de outros androgênios não têm interesse prático para o diagnóstico da SOP.

Não devemos nos esquecer de uma avaliação psicológica das mulheres com essa síndrome, a qual irá auxiliar posteriormente numa adequada orientação terapêutica.

Não existe uma orientação terapêutica única que resolva todos os problemas relacionados à SOP. Do ponto de vista prático, podemos dividi-la em terapêutica geral ou não-medicamentosa e terapêutica medicamentosa.

A terapêutica não-medicamentosa baseia-se em medidas relacionadas a mudanças do estilo de vida, ou seja, orientação dietética (que resultará em perda de peso), exercícios físicos e psicoterapia de apoio.

A perda de peso, resultante da dieta, de pelo menos 5% do peso corporal, reduz a resistência insulínica e, com isso, pode promover a restauração da ovulação, a diminuição do hiperandrogenismo, a redução do risco de diabetes tipo II e de DCV.

Os exercícios físicos, mesmo não resultando em grande perda de peso, reduzem efetivamente a resistência insulínica e são muito efetivos, de pouco custo e acessíveis para a maioria das mulheres. Auxiliam na queima lenta e regular de gordura, reduzindo o peso, o risco de DCV e melhorando a auto-estima (Pasquali *et al.*, 1989; Clark *et al.*, 1995; Norman *et al.*, 2002b).

O apoio psicológico, tanto individual como em grupo, é muito importante às mulheres com SOP pelo fato de elas terem auto-estima rebaixada e imagem corporal alterada, tornando-as inseguras, ansiosas e depressivas. O trabalho em grupo proporciona troca de informações e ajuda mútua entre as participantes. Quando a psicoterapia de apoio não for suficiente, as pacientes devem ser encaminhadas ao profissional da área competente.

A terapêutica medicamentosa objetiva suprimir a produção androgênica excessiva orientada por LH e facilitada pela insulinoresistência e corrigir as suas conseqüências, restaurar a função ovulatória quando a mulher quiser fertilidade, regular os ciclos menstruais e dar proteção endometrial e reduzir os riscos, em longo prazo, do diabetes melito tipo II e da DCV.

A supressão da produção androgênica excessiva baseia-se na supressão de LH, sendo realizada com mais freqüência com os contraceptivos hormonais orais combinados (CHOCs). Além de diminuir a produção androgênica, os CHOCs regulam o ciclo menstrual e oferecem proteção endometrial, prevenindo as hiperplasias e o adenocarcinoma do endométrio. Se houver resistência à insulina, podem-se associar aos CHOCs os estimulantes da ação insulínica, com a finalidade de reforçar o efeito destes (Velazquez *et al.*, 1994).

O hirsutismo é a principal conseqüência do hiperandrogenismo, e para o seu tratamento podem-se utilizar, além do bloqueio hormonal com CHOC, substâncias bloqueadoras da ação androgênica periférica

(antiandrogênicos) e tratamento local ou cosmético. Entre os antiandrogênicos, um dos mais utilizados é a espironolactona, que inibe a síntese e compete com os receptores da T (McMullen e Van Herle, 1993). Outras substâncias que também podem ser utilizadas com essa finalidade são: o acetato de ciproterona (administrado de forma isolada), em esquema seqüencial invertido ou associado ao etinilestradiol como CHOC; a flutamida e a finasterida (inibidor da 5-alfa-redutase), todos com bons resultados. O tratamento local ou cosmético pode ser realizado com os descolorantes do pêlo ou com a depilação transitória por raspagem ou cera quente (Ajossa *et al.*, 2004).

Para a restauração da fertilidade, lançamos mão do citrato de clomifênio (Lobo *et al.*, 1982). Quando houver falha, poderemos administrar as gonadotrofinas em vários esquemas, devendo-se tomar cuidado com o hiperestímulo ovariano, o qual é mais freqüente nesses casos (Wang e Genzell, 1980). No caso de haver resistência à insulina, os estimulantes da sensibilidade à insulina também podem ser utilizados, como a metformina, o rosiglitazone e o pioglitazone (Lord *et al.*, 2003).

A regularização dos ciclos menstruais e a proteção endometrial, quando esta for a preocupação principal, poderão ser efetuadas com o uso de progestagênicos do 16º ao 24º dias do ciclo ou com um CHOC, quando a mulher desejar a anticoncepção.

A redução dos riscos em longo prazo do diabetes melito tipo II e da DCV pode ser efetuada com medidas de ordem geral, relacionadas a uma dieta adequada e aos exercícios físicos. Além do mais, para diminuir o risco de diabetes melito, estão indicados os agentes sensibilizadores da ação da insulina e, para a redução do risco de DCV, deve-se procurar manter o perfil lipídico dentro da faixa da normalidade, podendo-se utilizar, se for necessário, os redutores do colesterol, sendo as estatinas os de primeira escolha.

Conclusão

As mulheres com SOP apresentam pronunciados problemas psicológicos e psicossociais provavelmente causados não só pelas alterações hormonais, atuando na neurotransmissão cerebral, mas também pelos seus sintomas próprios, como o hirsutismo, as alterações menstruais e a infertilidade, levando a reações comportamentais.

Embora um efetivo tratamento médico, objetivando melhorar os sintomas da síndrome, possa contribuir para restaurar a feminilidade, a prevenção de doenças crônicas e redução das alterações psíquicas, uma cuidadosa avaliação e um apoio psicológico, tanto individual como em grupo, são muito importantes no sentido de melhora da satisfação e da qualidade de vida dessas mulheres.

Referências bibliográficas

- AJOSSA, S. *et al.* - The treatment of polycystic ovary syndrome. *Minerva Gynecol* 56: 15-26, 2004.
- APRIDONIDGE, T. *et al.* - Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 929-935, 2005.
- AZZIZ, R. HIRSUTISM. - In: Droegemueller, W.; Sicarra, J.J. (eds). *Gynecology and obstetrics*. Vol. V. Filadélfia: Lippincott, pp. 1-22, 1994a.
- AZZIZ, R. - The hyperandrogenic-insulin-resistant-acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. *Fertil Steril* 61: 570-572, 1994b.
- AZZIZ, R.; ZACUR, H.A. - 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 69:577-84, 1989.
- BAISCHER, W. *et al.* - Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 20: 553-559, 1995.
- BALEN, A.H. *et al.* - Ultrasound assesment of the polycystic ovary: internacional consensos definitions. *Hum Reprod Update*, 2003 (no prelo).
- BUCHANAN, O.M.; ECCLES, J.S.; BECKER, J.B. - Are adolescents the victims of ranging hormones: evidence for activational effects of hormones on moods and behavior at adolescence. *Psychol Bull* 11: 62-107, 1992.
- CARMINA, E. *et al.* - Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 167: 1807-1812, 1992.
- CLARK, A.M. *et al.* - Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 10: 2705-2712, 1995.
- DERKSEN, L. *et al.* - Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 331: 968-973, 1994.
- DOKRAS, A. *et al.* - Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 106: 131-137, 2005.
- DUNAIF, A. *et al.* - Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38: 1165-1174, 1989.
- EGGERS, S.; KINCHEGAST, S. - The polycystic ovary syndrome-a medical condition but also an important psychosocial problem. *Cell Anthropol* 23: 673-685.
- EHRMANN, D.A. - Medical progress. *Polycystic Ovary Syndrome* 352: 1223-1236, 2005.
- EISENBRUCH S, HAHN S, KOWALSKY D *et al.* Quality of life, psychosocial well-being and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5801-5807, 2003.
- ERIKSSON, E. *et al.* - Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 17: 195-204, 1992.
- EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. - Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *J Am Med* 285: 2486-2497, 2001.
- KIDDY, D.S. *et al.* - Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36: 105-111, 1992.
- KITZINGER, C.; WILLMOTT, L. - The thief of womanhood: women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med* 54: 349-361, 2002.
- KNOCHENHAUER, E.S. *et al.* - Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3078-3082, 1998.
- LEGRO, R.S.; FINEGOOD, D.; DUNAIF, A. - A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2694-2698, 1998.
- LOBO, R.A.; CARMINA, E. - The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Int Med* 132: 989-993, 2000.
- LOBO, R.A. *et al.* - Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril* 37: 168-174, 1982.
- LORD, J.M.; FLIGHT, I.H.; NORMAN, R.J. - Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD003053, 2003.
- McMULLEN, G.R.; VAN HERLE, A.J. - Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *J Endocrinol Invest* 16: 925-932, 1993.
- MURRAY, J.B. Psychoneuroendocrinological aspects of affective disorders. *J Gen Psychol* 118: 395-421, 1991.
- NOMAN, R.J. Hyperandrogenaemia and the ovary. *Mol Cell Endocrinol* 191: 113-119, 2002a.
- NORMAN, R.J. *et al.* - The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 13: 251-257, 2002b.
- PARRY, B.L. - Reproductive factors affecting the course of affective illness in women. *Psychiatr Clin North Am* 2: 207-221, 1989.
- PASQUALI, R. *et al.* - Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 173-179, 1989.
- REVISED 2003 CONSENSUS ON DIAGNOSTIC CRITERIA AND LONG TERM HEALTH RISKS RELATED TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS). *Hum Reprod* 19: 41-47, 2004.
- RICHARDSON, M.R. - Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *American Family Physician* 68: 697-704, 2003.
- ROLDAN, B.; SAN MILLAN, J.L.; ESCOBAR-MORREALE, H.F. - Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome: implications for therapy. *Am J Pharmacogenomics* 4: 93-107, 2004.

- SCHIMITZ, N. *et al.* - The symptom checklist-90-R (SCL-90-R): a German validation study. *Qual Life Res* 9: 185-193, 2000.
- SILLS, E.S. *et al.* - Diagnostic and treatment characteristics of polycystic ovary syndrome descriptive measurements of patient perception and awareness from 657 confidential self-reports. *BMC Women's Health* 1: 3, 2001.
- SONINO, N. *et al.* - Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med J* 69: 186-189, 1993.
- STEIN, I.L.; LEVENTHAL, M.L. - Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29: 181-91, 1935.
- STEINER, M. - The effects of gonadal hormones on brain and behavior. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 11: 115-119, 1987.
- TRENT, M.E. *et al.* - Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 16: 33-37, 2003.
- VELAZQUEZ, E.M. *et al.* - Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43: 647-654, 1994.
- WANG, C.F.; GEMZELL, C. - The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Ferti Steril* 33: 479-486, 1980.
- WEINER, C.L.; PRIMEAU, M.; EHRMANN, D.A. - Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 66: 356-362, 2004.